

個別薬物療法のための血漿中蛋白非結合型 Disopyramide濃度測定の有用性

著者	大川 浩子, 渡辺 真生, 斎藤 義正, 打和 寿子, 藤井 奨, 井野 秀一, 横川 弘一, 宮本 謙一
雑誌名	臨床薬理
巻	34
号	1
ページ	1-6
発行年	2003-01-31
URL	http://hdl.handle.net/2297/6725

個別薬物療法のための血漿中蛋白非結合型 Disopyramide 濃度測定の有用性

大川 浩子^{*1} 渡辺 真生^{*1} 斎藤 義正^{*2} 打和 壽子^{*1}
藤井 奨^{*3} 井野 秀一^{*4} 横川 弘一^{*1} 宮本 謙一^{*1}

(受付：2002年4月26日)

Evidence for the Usefulness of Unbound Plasma Concentration of Disopyramide in Individual Anti-Arrhythmic Therapy

Hiroko OHKAWA^{*1} Mao WATANABE^{*1} Yoshimasa SAITO^{*2}
Hisako UCHIWA^{*1} Susumu FUJII^{*3} Hidekazu INO^{*4}
Koichi YOKOGAWA^{*1} and Ken-ichi MIYAMOTO^{*1}

^{*1} Department of Hospital Pharmacy, School of Medicine, Kanazawa University
13-1 Takara-machi, Kanazawa, 920-8641, Japan

^{*2} Kanazawa Medical University Hospital

^{*3} Division of Cardiology Surgery, Yokohama Kyosai Sakae Hospital

^{*4} Division of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University

The unbound concentration of disopyramide (DP) in plasma was studied to determine whether or not it is a useful index to assess the effectiveness of DP in anti-arrhythmic therapy. In 20 arrhythmic patients administered DP (Rythmodan®, 100-600 mg/day), there was no correlation between the dose and total or unbound plasma concentration of DP. The values of unbound fraction (fp) of DP in plasma widely varied from 0.25 to 0.57. The fp values were not correlated with the albumin concentration in plasma, but did correlate with the concentration of α_1 -acid glycoprotein. We further examined the relationship between the total or unbound plasma concentrations of DP and its effectiveness in 16 of the 20 patients (4 patients had side effects). There was significant difference in the plasma concentrations of DP between the effective group and the ineffective group. However, as the range of the concentration for the two groups overlapped in 75%, the total concentration cannot be used to define the effectiveness. On the other hand, the unbound concentration of DP was greater than 0.8 μ g/mL in the effective group, whereas it was lower than 0.8 μ g/mL in the ineffective group. There was no correlation between the unbound concentration of mono-N-dealkyldisopyramide (MND) and the effectiveness. The range of the unbound plasma concentration of MND was 0.1-1.0 μ g/mL, and no patient developed side effects such as tachycardia or constipation due to the anticholinergic effect. In conclusion, an unbound concentration of DP in plasma of over 0.8 μ g/mL can be used as an index of the effectiveness of anti-arrhythmic therapy in therapeutic drug monitoring.

Key words : disopyramide, mono-N-dealkyldisopyramide, α_1 -acid glycoprotein, arrhythmias, therapeutic drug monitoring

緒 言

抗不整脈薬は1920年代のquinidine¹⁾にはじまり、現在までに数多くのより有効な薬物が開発されてきた。しかしながら、抗不整脈薬を用いた薬物治療にはいくつかの問題点が残されている。第1に、患者ごとに不整脈の発現機序が異なり、薬物の選択が難しいこ

と。第2に、選択した薬物の患者個別の投与設計が確立されていないことである。

著者らは第2の問題点に着目し、抗不整脈薬の中でも特徴的な薬物体内動態を示すdisopyramide (DP) について検討を行った。一般にDPの有効域は総血漿中濃度で2~5 μ g/mLであり、またその中毒域は5.5 μ g/mL以上と報告されている²⁾。よって、DPは中毒

^{*1} 金沢大学医学部附属病院薬剤部 〒920-8641 金沢市宝町 13-1

^{*2} 金沢医科大学病院 ^{*3} 横浜共済病院胸部外科 ^{*4} 金沢大学医学部附属病院循環器内科2

Table Patient Demographics

No.	Sex	Age	Dose/day (mg)	Arrhythmia	Complications	Judgement of effect
1	M	60	150	Paf, SSS (PMI for SSS)	DCM, ASO	iv
2	M	42	600	Paf	MS	iii
3	F	60	200	AF	HCM	iv
4	M	79	300	VPC, Paf	AP	i
5	F	50	300	Paf	—	ii
6	M	63	300	WPW, PSVT, Paf	—	ii
7	F	63	300	SVPC	AP	i
8	M	74	300	Paf	—	ii
9	M	55	450	Paf	—	iii
10	F	63	300	Paf	HCM	i
11	M	64	300	Paf	—	iii
12	F	78	300	VPC, PAC, AV-block	OMI	iv
13	M	74	300	Paf, VPC, PAC	AP	iii
14	F	66	200	PSVT	thyrocele	ii
15	M	64	300	WPW, PSVT, Paf	—	ii
16	F	51	300	Paf	thyrocele	ii
17	F	64	300	SVPC	AP	i
18	F	76	200	Paf	VSA	ii
19	F	50	300	Paf, AF (catheter ablation)	MS, MR	i
20	F	78	300	VPC, PAC, AV-block	OMI	iv

Paf : paroxysmal atrial fibrillation, SSS : sick sinus syndrome, PMI : pacemaker implantation, AF : atrial flutter, VPC : ventricular premature concentration, WPW : Wolff-Parkinson-White syndrome, PSVT : paroxysmal supraventricular tachycardia, SVPC : supraventricular premature contraction, PAC : premature atrial contraction, DCM : dilated cardiomyopathy, ASO : arteriosclerosis obliterans, MS : mitral stenosis, HCM : hypertrophic cardiomyopathy, AP : angina pectoris, MR : mitral regurgitation, OMI : old myocardial infarction

Judgement of effect i : pronounced effective effect, ii : effective effect, iii : non-effective effect, iv : side effect

域が極めて有効域に近接しているため、血中濃度モニタリングの必要な薬物であるとされている。一方、DPには活性代謝物が存在することが知られている。主代謝物である mono-N-dealkyldisopyramide (MND) は、イヌにおいて、冠状動脈結紮による心室性不整脈に対し DP の 1/2 程度の抗不整脈作用を示すことや、強い抗コリン活性を有していることが報告されている³⁾。また、DP の消失経路は約 50~60% が未変化体で腎排泄されるが、残りは肝臓のチトクローム P450 (CYP3A4) で代謝を受けた後、投与量の約 20% が MND として腎排泄される⁴⁾。そのため代謝亢進時、あるいは腎機能低下時には、MND の血漿中濃度が上昇するとの報告がある⁵⁾。つまり、MND による抗コリン作用が副作用として発現する可能性が予測される。

さらに、DP および MND は塩基性薬物であり、血中においておもに α_1 -acid glycoprotein (AAG) と結合する⁶⁾。AAG 濃度は、手術あるいは外傷後、炎症、癌および心疾患などの急性期に上昇しやすく、病態によって変化することが知られている⁷⁾。これらのことから、病態時や患者個々において、血漿中 AAG 濃度

の変動が要因で、DP および MND の血漿中蛋白結合率が影響される可能性がある。このため、DP および MND の総血漿中濃度のみから患者個々に対する適正投与量を設定することは困難であると考えられる。そこで著者らは、不整脈患者の DP あるいは MND の血漿中非結合型濃度と臨床効果および副作用との関係を明らかにし、いかなる濃度レベルが不整脈の薬物治療における患者個別投与設計の指標となりうるのかについて検討した。

対象および方法

1. 対象患者

2000 年 1 月から 2001 年 2 月の間に不整脈治療のため DP (リスモダン®) を 1 日 100~600 mg 内服している当院内科に受診中の外来患者、および外科に入院中の患者 20 例を対象とした (Table)。男性 9 例および女性 11 例で、平均年齢は 63.7 ± 10.7 歳であった。なお、同一量の DP を 1 カ月間以上繰り返し服用し、血漿中 DP 濃度が定常状態に達している患者を対象とした。具体的な不整脈としては、Af : 心房細動、AF : 心房粗動、VPC : 心室性期外収縮、PAC : 心房性期外収

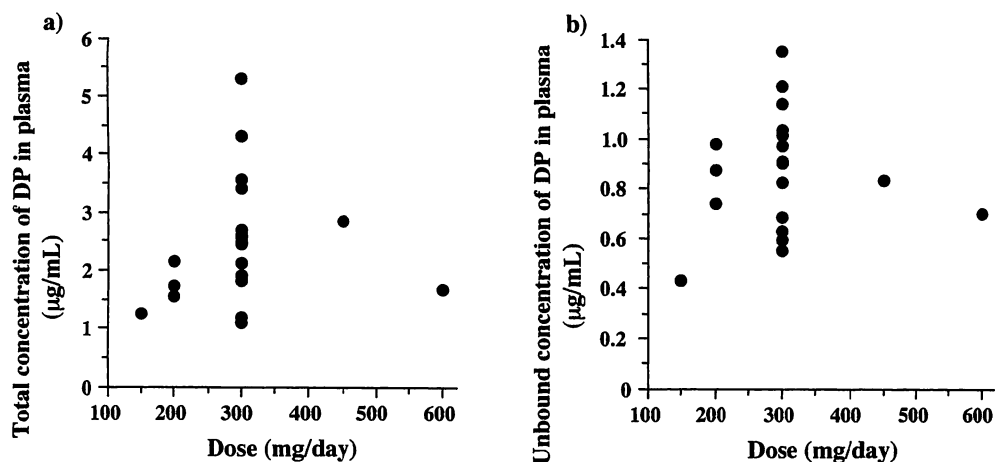


Fig. 1 Relationship between the dose and the total (a) or unbound plasma concentration (b) of DP in 20 arrhythmic patients

縮, PSVT: 発作性上室性頻拍, SVPC: 上室性期外収縮, WPW: Wolff-Parkinson-White 症候群, AV-block: 房室ブロック, SSS: 洞機能不全症候群であった。また, 心血管疾患の合併症としては, OMI: 陳旧性心筋梗塞, AP: 狭心症, HCM: 肥大型心筋症, DCM: 拡張型心筋症, MS: 僧帽弁狭窄症, MR: 僧帽弁閉鎖不全症があり, 手術歴としては PTCA: 経皮経管冠動脈形成術, CABG: 冠動脈-大動脈バイパス術, CA: カテーテルアブレーション, PM implantation: ペースメーカー植え込み術であった。すべての対象患者には, 文書により説明し試験参加の同意を得た。

2. 方 法

① 血漿中 DP および MND 濃度測定: DP の朝服用直前に採血し, 遠心分離 (3,000 rpm, 室温 5 min) した後, 血漿を測定まで -30°C で保存した。標品としての DP は, 中外製薬株式会社より提供された。また, MND は和光純薬株式会社より購入した。DP および MND の定量は, Lagerstrom ら⁸⁾の方法に準じて HPLC を用いて測定した。

② 蛋白結合率の測定: 血液サンプルを DP の朝服用直前に採取した後, 遠心分離 (3,000 rpm, 室温 5 min) し血漿とした。血漿中蛋白非結合型薬物は, 限外濾過法により分離し測定した。

③ 血漿中 AAG 測定: DP の朝服用直前に採血後, 遠心分離 (3,000 rpm, 室温 5 min) した後, 血漿を測定まで -30°C で保存した。AAG 濃度測定は, 株式会社エスアールエルに依頼した。

④ 臨床効果の判定: カルテの記載 (医師のコメントを含む) によって判定した。

〔判定基準〕: 効果の程度を 4 段階に分類した。すべて DP が適応とみなされる患者である。DP 投与前には, 1~3 回/日 以上の発作を起こしていた。

効果あり (+): 著効および有効

i) 著効: DP 服用以前より発作回数が減少 (1 回/半年 以下) ならびに自覚症状が改善された場合。

ii) 有効: DP 服用以前より発作回数が減少 (1 回/1 カ月 以下) ならびに自覚症状が改善された場合。

効果なし (-): 無効および副作用あり

iii) 無効: DP 服用前後に発作回数に変化のみられなかった場合。

iv) 副作用あり: DP によって副作用が発現して投与量を増量できなかった場合。

すべてデータは Student's *t*-test を用いて統計学的検討を行い, 危険率両側 5% 以下を有意とした。

結 果

1. 血漿中 DP 総濃度あるいは非結合型濃度と投与量との関係

不整脈患者における血漿中 DP 総濃度あるいは蛋白非結合型濃度と投与量 (100~600 mg/day) との関係を図 1 に示す。血漿中 DP 総濃度は同一投与量 (300 mg/day) でも, 1~5.5 µg/mL と患者間で大きな個体差がみられ, さらに投与量との間に相関関係が認められなかった。同様に血漿中 DP 蛋白非結合型濃度と比較した場合も, 投与量との間に相関関係は認められなかった。

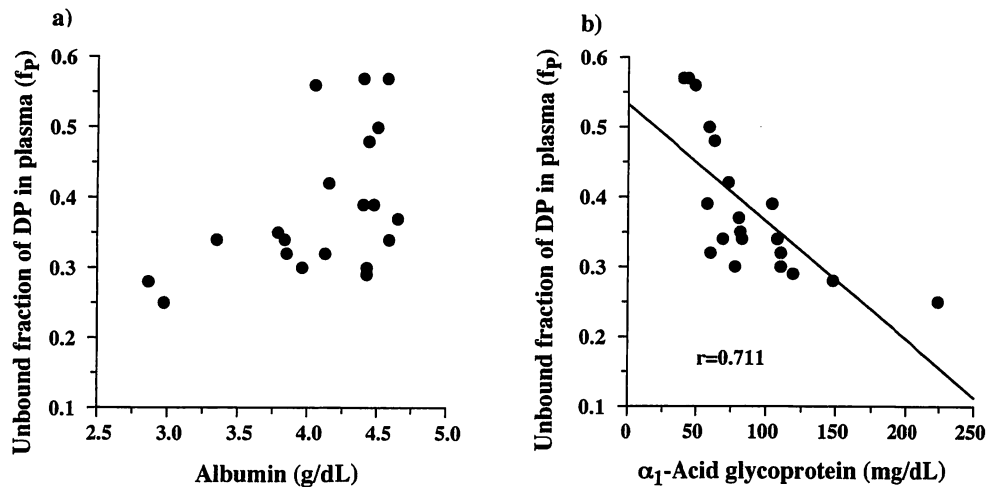


Fig. 2 Relationship between the unbound fraction of DP and the plasma concentration of albumin (a) or the AAG (b) in 20 arrhythmic patients

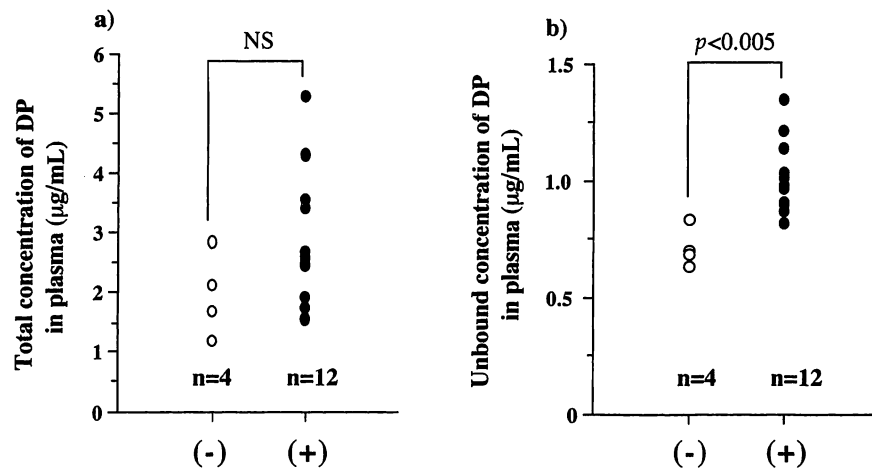


Fig. 3 Total (a) and unbound (b) concentrations of DP in plasma for the effective and ineffective groups

(+): the effective group, (-): the ineffective group, NS: not significant

2. DP および MND の f_p 値と血漿中アルブミンあるいは α_1 酸性糖蛋白質濃度との関係

不整脈患者における f_p 値と血漿中アルブミン濃度あるいは AAG 濃度との関係を Fig. 2 に示す。DP の f_p 値と血漿中アルブミン濃度との間には相関は認められなかった。一方、AAG 濃度には大きな個体差がみられ、DP の f_p 値と AAG 濃度の間には明らかな負の相関関係が認められた ($r = -0.711$, $p < 0.05$)。

DP の代謝物 MND に関しては、その f_p 値と血漿タンパク質濃度との関係には明らかな傾向は認められなかった。

3. 血漿中 DP の総濃度あるいは蛋白非結合型濃度と臨床効果の関係

副作用の発現がみられた患者を除く 16 例を対象に、

DP の血漿中総濃度あるいは蛋白非結合型濃度と臨床効果との関係を Fig. 3 に示す。血漿中 DP 総濃度は、有効群(+) 12 例の平均値が $2.88 \pm 1.10 \mu\text{g/mL}$ (mean \pm S.D.), 無効群(-) 4 例の平均値が $1.96 \pm 0.70 \mu\text{g/mL}$ であり、両群間に有意な差はみられなかった。また、血漿中 DP 蛋白非結合型濃度では、有効群で $1.02 \pm 0.15 \mu\text{g/mL}$, 無効群で $0.710 \pm 0.085 \mu\text{g/mL}$ であり、両群間に有意な差がみられた。しかし、有効群の血漿中 DP 総濃度範囲は $1.5 \sim 5.5 \mu\text{g/mL}$ と広く、無効群の濃度範囲 $1 \sim 3 \mu\text{g/mL}$ に 75% が重なっていた。一方、血漿中蛋白非結合型濃度の場合、無効群の濃度範囲が $0.8 \mu\text{g/mL}$ 以下で有効群の濃度範囲が $0.8 \mu\text{g/mL}$ 以上と、明らかな差が認められた。

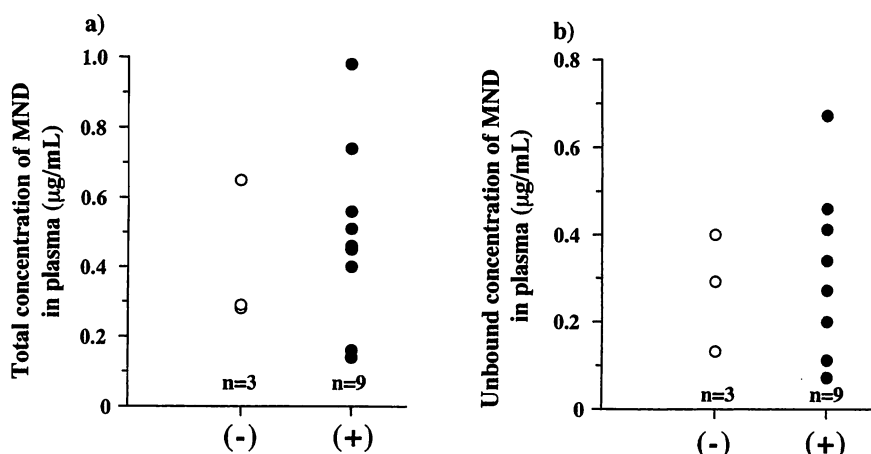


Fig. 4 Total (a) and unbound (b) concentrations of MND in plasma for the effective and ineffective groups

(+) : the effective group, (-) : the ineffective group

4. 血漿中 MND 総濃度あるいは蛋白非結合型濃度と臨床効果の関係

対象患者 20 例中, MND 測定患者 12 例の血漿中総濃度範囲は約 0.15~1.0 $\mu\text{g/mL}$ で, 蛋白非結合型濃度範囲は約 0.1~0.7 $\mu\text{g/mL}$ であった。しかし, 血漿中 MND 総濃度あるいは蛋白非結合型濃度と臨床効果との関係を Fig. 4 に示したが, 両者とも有効群と無効群の濃度範囲との間に有意な差は認められなかった。

考 察

今回対象となった DP 服用患者 20 例のうち, カテーテルアブレーション後の患者は 1 例, ペースメーカー植え込み後の患者は 1 例, 除細動器を植え込まれている患者はいなく, 薬物治療のみによりコントロールを受けている患者がほとんどであった。また, カテーテルアブレーションあるいはペースメーカー植え込み術を受けている患者 2 例は, その術後も発作が治まらず薬物治療の適応となった場合である。不整脈の種類の内訳は, DP を適用した不整脈患者 20 例中, 心房細動 (Af) の場合が 14 例と最も多く, 次いで心室性期外収縮 (VPC) が 4 例であった。しかし, 効果のみられなかった患者は, 20 例中 8 例おり, そのうち 7 例が Af あるいは VPC であった (Table)。よって, 必ずしも Af や VPC の症例に DP が効果を示すとはいえず, 薬剤選択の困難さがうかがえる。さらに, DP 服用患者において同一投与量にもかかわらず, 血漿中 DP 総濃度に大きなバラツキがみられ, 投与量 (100~600 mg/day) と血漿中濃度との間にも相関関係は認められなかった (Fig. 1)。

DP および MND は, 血漿中でおもに AAG と結合する⁶⁾。とくに, DP の有効域とされている血漿中総濃度範囲において, 蛋白結合率は 10~65% とバラツキが大きいことが知られている⁹⁾。また, 血漿中 AAG 濃度は手術あるいは外傷後, 炎症, 癌, 心疾患などの病態で変化する⁷⁾。したがって, DP の個別投与設計において蛋白非結合型濃度と薬効との関係を知ることが重要である。そこで, DP の血漿中蛋白非結合型濃度を測定し, 投与量との関係を検討したが, 総濃度の場合と同様に相関性は得られなかった。また, DP の fp 値は総血漿中濃度に関係なく大きくばらついていた。

そこで, 患者の血漿中タンパク質濃度を測定したところ, アルブミン濃度は患者間で 2 倍以内の変動幅であったのに対して, AAG 濃度は 40~224 mg/dL と 5 倍以上に個体差のあることがわかった。そして, 患者ごとの DP の fp 値は血漿中アルブミン濃度と相関性を示さなかったが, 血漿中 AAG 濃度との間に明らかな負の相関関係が認められた (Fig. 2)。以上の結果は, DP の血漿中濃度は投与量よりも患者個々の血漿中 AAG 濃度によって支配されていることを示唆している。

次に, DP の血漿中総濃度および蛋白非結合型濃度と臨床効果との関係について検討した (Fig. 3)。有効群と無効群において DP の血漿中総濃度の分布を比較したとき, 両者間でこれらの濃度は 75% が重なっており, 血漿中総 DP 濃度から臨床効果を判断することは困難であることがわかった。しかし, DP の血漿中蛋白非結合型濃度でみると, 有効群は 0.8 $\mu\text{g/mL}$ 以上となり, 無効群はそれ以下であり明確に区分された。1995 年の Masuhara ら¹⁰⁾の報告では, 有効群と無効群

をDPの血漿中総濃度で比較検討しているが、両群とも約 $2.0\text{ }\mu\text{g/mL}$ で有意差はなかったとしている。しかし、今回の対象患者の幅広い血漿中AAG濃度から患者個々の病態の程度が異なることが推察されたにもかかわらず、DPの血漿中蛋白非結合型濃度が臨床効果を十分予測しうることを示唆された。したがって、DPの薬物濃度モニタリングを行う場合、血漿中総濃度ではなく、蛋白非結合型濃度の測定が必要であることが明確となった。そして、不整脈薬物治療において、DPの血漿中蛋白非結合型濃度を少なくとも $0.8\text{ }\mu\text{g/mL}$ 以上に維持する必要があることが示された。

一方、DPの主代謝物であるMNDは、DPの $1/2$ 程度の抗不整脈作用や強い抗コリン活性による副作用の発現する可能性が予測されている^{3,5)}。そこで、12例の患者においてMNDの血漿中濃度を測定したところ、 $0.1\sim 1.0\text{ }\mu\text{g/mL}$ と大きくばらついていた。そして、血漿中MND濃度は血漿中DP濃度との間に一定の相関関係を示すことはなかった。MNDのfp値は血漿中AAG濃度にかかわらずほぼ一定であった。また、血漿中のMNDの総濃度あるいは蛋白非結合型濃度は臨床効果と関連することはなかった(Fig. 4)。さらに、血漿中MND濃度を測定した対象患者には、腎機能、肝機能に異常のみられた症例はなく、また頻脈、便秘などの副作用もみられなかったことから、少なくともMNDによる副作用は血漿中総濃度で $1\text{ }\mu\text{g/mL}$ 以下において発現しにくいことが示唆された。したがって、不整脈治療において血漿中MND濃度測定の意義は低いものと考えられた。

結論として、不整脈薬物治療におけるDPの有効性を判断する指標として、血漿中蛋白非結合型濃度が

$0.8\text{ }\mu\text{g/mL}$ 以上あることを確認する必要性を示唆した。また、DPの代謝物であるMNDは臨床効果に明らかな寄与を及ぼしているとは考えにくく、腎機能、肝機能に異常のない患者では副作用の発現の可能性も低いものと考えられた。

文 献

- 1) 矢崎義雄. 循環器 NOW. 早川弘一(編). 不整脈. 南光堂, 1998 : 2-9.
- 2) Niarchos AP. Disopyramide : serum level and arrhythmia conversion. *Am Heart J* 1976 ; **91** : 57-64.
- 3) 橋本敬太郎. Mono-iso-propyl-disopiramide と disopiramide の心筋膜作用および房室伝導に対する作用. *医学と薬学* 1983 ; **9**(2) : 553-6.
- 4) Echizen H, Tanuzaki M, Tatsuno J, Chiba K, Berwick T, Tani M, Gonzalez FJ, Ishizaki T. Identification of CYP3A4 as the enzyme involved in the mono-N-dealkylation of disopyramide enantiomers in humans. *Drug Metab Dispos* 2000 ; **28** : 937-44.
- 5) 平田純生, 田中一彦, 上野和行, 和泉智, 松月奈美, 浜沢三恵子, 堀内延昭, 小坂英俊, 山本忠司, 金昌雄. 慢性腎不全患者におけるジソピラミド測定の意義. *TDM 研究* 1995 ; **12**(4) : 316-20.
- 6) Siddoway LA, Woosley RL. Clinical pharmacokinetics of disopyramide. *Clin Pharmacokinet* 1986 ; **11** : 214-22.
- 7) Fournier T, Medjoubi-NN, Porquet D. Alpha-1-acid glycoprotein. *Biochim Biophys Acta* 2000 ; **1482** : 157-71.
- 8) Lagerstrom PO, Persson BA. Liquid chromatography in the monitoring of plasma levels of antiarrhythmic drugs. *J Chromatogr* 1978 ; **149** : 331-40.
- 9) Hinderling PH, Garrett ER. Pharmacokinetics of the antiarrhythmic disopyramide in healthy humans. *J Pharmacokinet Biopharm* 1976 ; **4** : 199-230.
- 10) Masuhara K, Ohno T, Hamaguchi K, Katoh K, Kashiwada K, Takahashi S, Tanaka Y, Someya K, Ogata H. Relationship between the therapeutic effects or side-effects and the serum disopyramide or mono-N-dealkylated disopyramide concentration after repeated oral administration of disopyramide to arrhythmic patients. *Int J Clin Pharm Res* 1995 ; **15** : 103-13.